Aus dem Pathologischen Institut der Universität Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. med. A. Werthemann)
Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. med. S. Scheidegger

Oligodendrogliom mit diffuser ependymaler und meningealer Ausbreitung

Beitrag zur Frage der Einwirkung der Röntgenbestrahlung auf die Schrankenfunktionen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung
der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

EMMANUEL MARTINOLI
von Bußwil (Kt. Bern)

Juris Druck + Verlag Zürich
1967

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. med. A. Werthemann)
Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. med. S. Scheidegger

Oligodendrogliom mit diffuser ependymaler und meningealer Ausbreitung

Beitrag zur Frage der Einwirkung der Röntgenbestrahlung auf die Schrankenfunktionen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung
der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

EMMANUEL MARTINOLI

von Bußwil (Kt. Bern)

Juris Druck + Verlag Zürich
1967

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel
genehmigt auf Antrag von Prof. S. Scheidegger
Tag der Promotion: 29. Mai 1967

Das Oligodendrogliom wurde erstmals als solches von *Bailey* und *Cushing* im Jahre 1926 erwähnt. Seine endgültige Beschreibung verdanken wir *Bailey* und *Bucy* in einer ausführlichen Monographie des Jahres 1929.

Die erste Mitteilung, daß ein Oligodendrogliom in die Liquorräume metastasieren kann, wurde von *Cairns* (1929) gemacht. Er entnahm der Monographie von *Bailey* und *Bucy* einen Fall, welcher nach partieller operativer Entfernung in das Ventrikelsystem metastasiert hatte. Vor *Cairns* hatte schon *Dickson*, im Jahre 1926, einen Tumor des 3. Ventrikels mit Metastasen in die Leptomeningen der Hirnbasis beschrieben. Die Diagnose Oligodendrogliom kann jedoch nicht als sicher angesehen werden. *Zülch* ordnete diesen Fall unter die «polaren Spongioblastome» ein.

In der eigenen Beobachtung fand sich bei einem 23jährigen Mann, welcher acht Monate nach Probepunktion und Bestrahlung ad exitum kam, ein Tumor der Stammganglien. Bei der Autopsie wurde der Tumor makroskopisch nicht nachgewiesen. Es konnte jedoch eine diffuse Aussaat in die Liquorräume festgestellt werden, die den Verdacht aufwecken ließ, es könnte sich hier um eine parasitäre Infektion handeln. Das Bild entsprach dem einer Torulopsisinfektion. Zwei Probleme, einmal das weitgehende Verschwinden eines Oligodendroglioms durch eine Röntgenbestrahlung, und anderseits die diffuse Aussaat des Tumors in die Ventrikel, sollen hier besonders besprochen werden.

DARSTELLUNG DES EIGENEN FALLES

Anamnese

B. M., 22½jähriger Maschinenschlosser, wurde in die Neurochirurgische Abteilung (Prof. Klingler) der chirurgischen Universitätsklinik Basel (Vorsteher Prof. Nissen) eingewiesen. Der Mann machte beim Eintritt einen schwer kranken Eindruck. Er soll früher nie krank gewesen sein. Nach der vorzeitig abgebrochenen Rekrutenschule wegen einer Wadenbeinfraktur wurde der Mann Matrose. Vor zwei Jahren war er während 2½ Monaten nach Afrika gefahren. Dort hatte er das Klima «nicht ertragen». Er sei plötzlich melancholisch geworden und habe keinen Sinn mehr im Leben gesehen. Seine Kameraden hätten ihm schon damals gesagt, daß er abnorm reizbar sei. Auf weitere Schiffahrten habe er jedesmal den Verleider bekommen, aber weniger als beim ersten Male.

Erst vor der vierten Seefahrt, genau ein Jahr vor der Einweisung, bekam er plötzlich ein unbeschreibliches, ekelhaftes, aufsteigendes Gefühl, gekoppelt mit Angst und Lufthunger. Der Zustand dauerte etwa 30 Minuten an. Der Mann wurde in die Tropenklinik Hamburg eingewiesen, und habe dort noch zweimal dieselben Anfälle verspürt. Die Anfälle ereigneten sich angeblich immer in Gegenwart von Drittpersonen. Es wurde die Diagnose «vegetative Anfälle» gestellt, und eine Therapie mit «Valium» angeordnet. Der Mann ging nachher trotzdem nochmals zur See. Er hatte schon auf der Fahrt Anfälle. Diese «Anfälle» seien seitdem geblieben, und hätten sich mehrmals täglich ereignet. Sie seien unabhängig von äußeren Faktoren gewesen. Es wurde ihm plötzlich schlecht und schwarz vor den Augen. Er hörte eigenartige Ohrgeräusche, erlebte die Umwelt wie von ganz weit, oder wie «im Traum». Manchmal sah er Blitze vor dem linken Auge.

Die Stimmen der umstehenden Personen hörte er wie von ferne. Er gab aber keine Scheinwahrnehmungen akustischer oder optischer Art an. Aufgefallen war ihm noch, daß er bei diesen Zuständen nicht sprechen konnte, auch wenn er wollte. Einmal hatte er Zuckungen in der linken Gesichtshälfte während eines Anfalles beobachten können. Am Ende solcher Anfälle, die jeweils kürzer als drei Minuten waren, hatte er öfters schleimiges Erbrechen.

Seit 14 Tagen hatte er neben der vorherigen Therapie mit «Valium» auch noch «Antisacer» täglich eingenommen, da der einweisende Arzt die Anfälle auf eine Epilepsie bezogen hatte. Nachher seien die Anfälle verschwunden, hingegen litt er unter rasenden Kopfschmerzen. Er habe auch mehrfach erbrechen müssen, unabhängig von den Mahlzeiten und ohne heftige Nausea.

Bei der neurologischen Untersuchung fand sich eine psychomotorische Verlangsamung mit Wortfindungs- und Aufmerksamkeitsstörungen sowie geringgradige Körperschemastörung beziehungsweise Störung des Wortverständnisses. Es bestand eine Nackensteifigkeit und eine fragliche linksseitige Hemiparese.

Die in der Anamnese erhobenen Befunde wiesen auf eine Temporallappenepilepsie hin. Die Depressionen und die abnorme Reizbarkeit, die vegetativen

Anfälle und vor allem die paroxysmalen traumhaften Bewußtseinsstörungen mit akustischen Halluzinationen (Dämmerattacken) sprachen auch für diese Diagnose. Aber die optischen und motorischen Reizerscheinungen sowie die Hemiparese waren Fokalsymptome, die den Hinweis auf einen expansiven pathologischen Prozeß der rechten Hemisphäre gaben. Die Kopfschmerzen, das Erbrechen und die Nackensteifigkeit waren dem erhöhten Hirndruck zuzuschreiben.

Klinische Untersuchungen

Auf dem rechtsseitigen Carotisangiogramm wurde eine geringe Verlagerung der A. cerebri ant. nach links, ein Auseinanderdrängen der Carotisgabelung mit «Flachdrücken» der A. cerebri ant. und media festgestellt. Auf dem seitlichen Bild wurde der Eindruck einer Tumorbegrenzung durch ein nach vorn konvexes Gefäß unmittelbar hinter der Coronarnaht gewonnen. Eine sichere Tumoranfärbung war nicht zu sehen. Im Luftventriculogramm war eine diffuse Verschiebung des ganzen Ventrikelsystems nach links sichtbar. Eine sichere Deformierung eines Ventrikels, abgesehen von der Deformierung infolge der Verschiebung des Seitenventrikels unter der Falx, war nicht zu erkennen.

Operation

Auf Grund dieser Untersuchungen wurde der Verdacht eines rechtsseitigen Stammganglientumors ausgesprochen. Der Tumor wurde im caput nuclei caudati vermutet. Eine Woche nach der Einweisung wurde eine Exploration vorgenommen:

Nach Anlegen eines rechtsseitigen frontalen Hautschnittes fiel schon ein außerordentlich hoher Gefäßdruck auf. Man infundierte deshalb schon jetzt Harnstoff, so daß der intrakranielle Druck nach Abheben einer Knochenplatte soweit gesunken war, daß die Dura nur noch eine mäßige Spannung aufwies. Bei der folgenden Palpation konnte kein Tumor nachgewiesen werden, weshalb das Gehirn in der hinteren Frontalgegend mit der langen Cushingnadel in mehrfacher Richtung punktiert wurde. Wiederholt stieß man in den Seitenventrikel, aus dem sich leicht blutiger Liquor ansaugen ließ.

Da Tumorgewebe nicht mit Sicherheit getroffen wurde, beschloß man, die Dura zu eröffnen. Es wurde frontal, etwa vier Querfinger lateral von der Mittellinie, ein Schnitt paramedian in das Frontalhirn ausgeführt. Das Gewebe war außerordentlich blutreich, die cerebralen Gefäße schienen gestaut zu sein. Bei der Präparation durch das Mark fand man keinen Tumor. Es wurde deshalb bis zum rechten Vorderhorn präpariert, dann transventrikulär die Wand des Seitenventrikels im frontalen Bereich exploriert. Hier hatte man den Eindruck, daß tumorverdächtiges Gewebe vorlag, und man entnahm mehrere Stücke zur mikroskopischen Untersuchung. Bei der Punktion in andere Richtungen schien das Gewebe ausgedehnt infiltriert zu sein. Eine abgegrenzte Tumormasse konnte jedoch nirgends gefunden werden.

Nach Entfernung eines weiteren temporalen Knochenstückes zur Kompressionsverhütung wurde der Eingriff in üblicher Weise beendet.

MIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNG

Es wurden kleine, weißliche, weiche Bröckel Hirngewebes zur Untersuchung geschickt. Im ersten Präparat waren umschriebene Gliaproliferationen, Marklager, Großhirncortex sowie Plexus chorioideus zu erkennen (Schnellschnitt EN 19 000/65). Im zweiten Präparat (Biopsiematerial EN 19 731/65) wurde nur eine umschriebene leichtere ödematöse Auflockerung des Hirngewebes gesehen. Ein sicherer Tumor war in beiden Präparaten nicht zu diagnostizieren.

VERLAUF

Nach der Operation war der Mann nur knapp ansprechbar. Er blieb aphatisch und linksseitig hemiparetisch. Sein Zustand besserte sich nur langsam. Die Aphasie ging zurück, die Hemiparese jedoch blieb unverändert bestehen. Es wurde eine intensive Bestrahlung durchgeführt. Von zwei lateralen Feldern aus wurden insgesamt 2600 r Oberflächendosis verabfolgt.

Nach der Bestrahlung hatte sich der Zustand etwas gebessert. Im neurologischen Status, drei Monate nach der Operation, wurde der Patient als dement bezeichnet. Er zeigte mäßige aphatische Störungen, eine leichte rechtsseitige Facialisparese und eine schlaffe linksseitige Hemiparese. Er wurde in ein Chronischkrankenhaus verlegt.

Der weitere Verlauf war zuerst stationär, mit zeitweise epileptiformen Anfällen. Es ging ihm aber progressiv schlechter. Eine Woche vor dem Ableben fanden sich broncho-pneumonische Zeichen über beiden Lungen. Der Patient blieb jedoch afebril. Acht Monate nach der Operation trat der Exitus letalis ein.

SEKTIONSPROTOKOLL

Die 60 Stunden nach dem Tode vorgenommene Autopsie (SN 1162/66) ergab: Es handelte sich um die Leiche eines asthenischen, stark abgemagerten Mannes. Das Fettpolster war wenig ausgebildet, das Peritoneum glatt und spiegelnd. Die Bruchpforten erwiesen sich als geschlossen, die Gallenwege als durchgängig. Die Pleurahöhlen enthielten keinen Erguß, sie zeigten keine Verwachsungen mit den Lungen. Das Herz war klein, die Vorhöfe und die Kammern mittelweit, die Klappen zart und regelrecht gelagert. Der Herzmuskel zeigte auf der Schnittfläche eine rotbraune Farbe. Die Coronarien erwiesen sich als zart und mittelweit, einzig der Ramus circumflexus der A. coronaria sin. zeigte zwei kleine weißliche Plaques auf der Intima.

Aus den Tonsillen ließen sich einige gelbliche Pfröpfe ausdrücken. Die Oesophaguswand war verdickt, die Trachea sowie die Halslymphknoten waren unauffällig. Die Schilddrüse war klein. In der Aorta waren vereinzelte kleine weißliche Plaques zu beobachten.

Die Schnittfläche des Unterlappens der mittelgroßen rechten Lunge war dunkelrot und blutreich. Auf der linken Seite zeigte der entsprechende Lappen multiple, linsengroße, dunklere Flecken. Es fand sich in den Bronchien reichlich gelbe, eitrige Flüssigkeit. Es kam eine dunkelrote, feste Milz zum Vorschein, und es ließ sich nur wenig Pulpa mit dem Messer abstreichen. Die Leber war blutreich und fest, auf der Schnittfläche dunkelrotbraun. Die Gallenblase war unauffällig. Ein weiter Magen kam zum Vorschein. Die Schleimhaut war stark angedaut. Die Därme zeigten keinen pathologischen Befund, die Appendix war durchgängig und frei beweglich.

Die Nieren wiesen gewöhnliche Form und Größe auf. Auf Schnitt konnte man ihr dunkelrotes, blutreiches Parenchym beobachten. Die Ureteren waren schlank, die Harnblase weit mit abgeflachtem Schleimhautrelief. Die Prostata, die Nebenhoden sowie die Samenblasen entsprachen der Norm, aber im Hoden ließen sich die Samenkanälchen nicht ausziehen.

Am Schädel fehlte auf der rechten Seite ein 120:90 mm messendes Stück des Os frontale, parietale und temporale. Der Schädel ließ sich mäßig schwer sägen. Die Sägeschnittfläche zeigte bei mittlerer Dicke fast überall gut ausgebildete Diploe. Die Dura ließ sich leicht vom Schädel abziehen, sie war glatt und spiegeln, derb. Die Sinus enthielten wenig flüssiges Blut. Die Hypophyse war erbsengroß und weich.

HIRNSEKTION

Bei der Betrachtung des Gehirnes von oben konnte man feststellen, wie eine starke Asymmetrie vorlag. Auf der rechten Seite war das Frontal- und Parietalgebiet weitgehend rückgebildet. Es kam zu einer gelbbräunlichen Verfärbung mit multiplen Rindennarben, die bis an die Falx heranreichten. Das Narbengebiet maß von oben betrachtet 50:30 mm. Die Spitze der trichterförmigen Einziehung reichte gegen die A. cerebri media an ihrem Abgang aus der A. carotis.

An der Gehirnbasis waren die Hirnhäute deutlich verdickt, milchig getrübt, zum Teil faserig beschaffen, so vor allem über dem Kleinhirn und dem verlängerten Mark, der Brücke und dem Chiasma. Hier kam es zu Auflagerungen weißlicher, derber, zum Teil leicht gallertiger Massen, welche die Gefäße umschieden. Der Bulbus olfactorius trat stark hervor, er war weißlich, derb und verdickt. Es zeigte das Gehirn bei der Betrachtung von unten her eine Vortreibung des rechten Temporallappens. Es kam hier zu einer Aufquellung. Auf dem Schnitt waren die Seitenventrikel, vor allem der linksseitige, weit. Man konnte feststellen, daß das Ependym aller Ventrikel unregelmäßig konfiguriert war. Diese eigenartigen Granulationen und Knötchenbildungen zeigte auch der 3. Ventrikel, vor allem die Seitenventrikel. Im 4. Ventrikel waren diese Ependymgranulationen wiederum sehr deutlich. Es waren hier einzelne kleine Bläschen zu erkennen im Ventrikel und in den Gehirnhäuten.

Ein Schnitt unmittelbar hinter dem Chiasma ließ keinen Tumor erkennen. Es fand sich ein hartes, narbiges Gebiet, bräunlich verfärbt, wobei auch der Boden des Seitenventrikels stark bräunlich verfärbt war. Es kam zu Erweichungen,

zur Zerstörung von Pallidum und Putamen, der äußeren und inneren Kapsel. In Höhe der Brückenschenkel konnte man auf einem Schnitt feststellen, wie der 3. Ventrikel sehr weit war. Um den rechtsseitigen Seitenventrikel kamen Erweichungen und Blutungen vor. Im Gebiet der rechtsseitigen Insel fand sich weißliches, leicht narbiges Gewebe, demarkiert durch eine bräunliche Gewebszone. An keiner Stelle fand sich ein makroskopisch erkennbarer Tumor.

MIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNG

Die mikroskopische Untersuchung ergab folgende Befunde:

Der *Herzmuskel* zeigte eine gleichmäßige Ausbildung der Fasern, die im ganzen eher schmal erschienen. Sie färbten sich gleich stark an, ohne wesentliche Ablagerung von Lipofuscinpigment zu zeigen.

Die *Leber* wies vorwiegend passive Hyperämie mit umschriebenen Stauungsatrophien in Umgebung der Zentralvene auf. Die Zentralvene selbst war weit. Die Sternzellen waren etwas verfettet, und das Epithel zeigte wenig Ablagerung von Lipofuscinpigment.

Der *Hoden* zeigte eine Fibrosierung. Die Spermiogenese war deutlich herabgesetzt, mit Verbreiterung der Basalmembran einzelner Kanälchen. Stellenweise waren die Kanälchen nur mehr von Stützzellen ausgekleidet. Im Zwischengewebe kamen Hyalinisierungen vor.

Gehirn: Verschiedene Stellen des Gehirnes zeigten schwere Veränderungen des Ventrikelependymes. Es waren mehrfach Glia- und Ependymproliferationen vorhanden mit Knoten, welche aus größeren sphärischen Zellen sich aufbauten und in das Ventrikellumen vorragten (Abb. 1). Im rechtsseitigen Temporallappen fanden sich Fremdkörperreaktionen mit Gliawucherungen und Haemosiderinablagerungen. Es häuften sich zum Teil Fremdkörperriesenzellen (Abb. 2). Nur kleine Areale zeigten noch Tumorgewebe. Es handelte sich um einen großzelligen, zum Teil rundzelligen Tumor von sehr lockerem Aufbau. Die gleichen Zellverbände des Tumors bauten auch die Knötchen in den Ventrikeln auf. Das Glioblastom war als Oligodendrogliom zu bezeichnen. Die gleichen Zellanhäufungen fanden sich im 3. Ventrikel, im Aquaeductus, zum Teil im Gebiet der großen Cysternen. Deutlich war die Tumorzellinfiltration auch in der Leptomeninx. Sie war unterschiedlich stark. Die basalen Teile des Gehirnes waren stärker betroffen wie die Convexität.

Stellenweise füllten die Tumorzellen die Ventrikel aus. Stellenweise wurde der Plexus chorioideus von Tumor umgeben. Eine wesentliche Neigung in die Gehirnsubstanz einzuwachsen zeigte der Tumor nicht. Im rechtsseitigen Temporallappen kam es zu einer starken gliösen Proliferation. Es waren hier gehäuft Haemosiderinablagerungen vorhanden neben Fremdkörperprozessen. Das Tumorgewebe in diesem Gebiet war schlecht erhalten. Es waren die Zellen auffallend klein. Es ließen sich reichlich Degenerationsformen erkennen. Eine Psammomkörperbildung war in dem Oligodendrogliom vorhanden, doch nicht als stark zu bezeichnen.

PATHOLOGISCH-ANATOMISCHE DIAGNOSE

Die abschließende pathologisch-anatomische Diagnose lautete:

Oligodendrogliom. Status nach Schädeltrepanation mit teilweiser Entfernung eines 120:90 mm messenden Lappens des Os frontale, parietale und temporale dextrum. Umschriebene, größere Narben des rechtsseitigen Temporallappens. Starke Narbenbildungen und Erweichungen im rechtsseitigen Putamen und Pallidum sowie in der Insel. Status nach Röntgenbestrahlung bei klinisch festgestelltem Tumor. Status nach Probepunktionen des Gehirnes. Kleine Tumorreste im rechtsseitigen Centrum semiovale neben Fremdkörperreaktionen. Diffuse Tumorausbreitung im Ependym der Ventrikel und in den Cysternen, zum Teil auf die Leptomeninx übergreifend.

Gehinschwellung durch Ödem. Passive Hyperämie der Lungen. Blutungen des Lungengewebes. Passive Hyperämie der Nieren. Passive Hyperämie der Leber. Hypertrophie der Speiseröhrenmuskulatur. Dilatation der Harnblase. Starke Andauung der Magenmucosa. Fibrosis testis. Tätowierungen der Haut beider oberen Extremitäten. Abmagerung.

Allgemeine Betrachtungen

Da bei der Probebiopsie kein Tumormaterial gewonnen werden konnte, läßt sich nichts über die histologische Struktur des Tumors vor der Bestrahlung aussagen. Auf Grund der Röntgenkontrollen und aus dem Luftventrikulogramm war anzunehmen, daß der Tumor klein gewesen war. Der Umstand, daß kein Tumorgewebe punktiert werden konnte, läßt auch die Vermutung aufkommen, daß infolge eines Ödems eine starke Verlagerung der Ventrikel auftrat. Die Probepunktion ist auf Grund der mikroskopischen Präparate wohl an einer falschen Stelle vorgenommen worden. Die Größe des Tumors, seine Lokalisation und histologische Struktur vor der Operation und vor der Bestrahlung sind somit nicht zu beurteilen. Es läßt sich jedoch festhalten an einem Glioblastom der Stammganglien. Wie die spätere Untersuchung ergab, lag ein Oligodendrogliom vor.

Die Lokalisation der Oligodendrogliome in den Stammganglien ist selten. *Löwenberg* und *Waggoner* haben 1939 den ersten Fall beschrieben. *Zülch*, in seiner Serie von 67 Oligodendrogliomen, hat diese Lokalisation fünfmal gefunden. *Reymond* und *Ringertz* haben bei 74 Oligodendrogliomen keine Lokalisation in den Stamm-

ganglien konstatieren können. *Podgornaya* fand in einer Serie von 40 Stammganglientumoren 6 Oligodendrogliome, und *Tovi et al.*, in einer Arbeit über 22 histologisch verifizierten Thalamustumoren, ein einziges Oligodendrogliom. Bei Besprechung dieser Lokalisation des Oligodendroglioms in den Stammganglien weist *Zülch* auf die Neigung dieser Tumorgruppe hin, sich in einem frühen Lebensalter zu entwickeln. Vier seiner fünf Fälle waren weniger als 25 Jahre alt.

Die Thalamustumoren haben die Neigung, frühzeitig Symptome hervorzurufen. *McKissock* und *Pain* haben bei 24 dieser Tumoren ein mittleres Alter von fast 20 Jahren errechnet. Bei *Tovi und seinen Mitarbeitern* waren 62 Prozent der Kranken zwischen 15 und 40 Jahre alt.

Es fällt auf, wie kurz die Anamnese bei den Oligodendrogliomen der Stammganglien sein kann. Die Gesamtdauer der Erkrankung bei den fünf Fällen von *Zülch* variiert zwischen 2 und 24 Monaten. Unsere Beobachtung, wie auch diejenige von *Löwenberg* und *Waggoner*, haben eine Gesamtdauer von etwa 2 Jahren.

Die Dauer der Symptome bis zur Spitaleinweisung ist von *Tovi et al.* mit einem Monat bis drei Jahre angegeben. Da in der eigenen Beobachtung die Diagnose des Oligodendroglioms erst bei der Autopsie gestellt wurde, das ist etwa 2 Jahre nach dem Auftreten der ersten Symptome, so läßt sich hier der Ausgangspunkt nicht mehr mit Bestimmtheit angeben. Wie später gezeigt wird, sind wohl durch die Röntgenbestrahlung intensive Änderungen im Wachstum und in der Ausbreitung des Tumors entstanden.

DIE RÖNTGENSTRAHLENWIRKUNGEN

1. Die Strahlenschädigung des gesunden Gehirngewebes

Nach der zusammenfassenden Darstellung von *Schümmelfeder* über die experimentelle Strahlenschädigung des Gehirnes, findet man zwei verschiedene Arten der Strahlenschädigung: die *akute Nekrose* und die *Spätnekrose.*

Die akute Nekrose stellt den Endpunkt der unmittelbar der Bestrahlung folgenden Gewebschäden dar. Sie tritt nur bei Einwirkung einer hohen Strahlendosis ein. *Arnold und Mitarbeiter* haben experimentell eine solche Nekrose erzeugen können. Fünf bis acht Monate später waren nur die größeren Gefäße im Bereich der Nekrose noch erhalten. Es fand sich eine geringe oder gar keine Gliose im angrenzenden Gehirngewebe. Nach *Zülch* kann der Fall *Eickes* diese Möglichkeit erklären. Hier ist es nach Bestrahlung eines Oligodendroglioms zu einer kollagenen Vernarbung des Tumors gekommen. Nach *Zülch* wurde die Nekrose von den Capillaren her durch eine hochgradige, rein bindegewebige Proliferation organisiert.

Die Spätnekrose tritt in der weißen Substanz auf, nach partieller oder weitgehender Reparation von strahlenbedingten Frühschäden und einem mehr oder minder erscheinungsfreien Intervall von mehreren Monaten. Sie tritt auch dann ein, wenn vorher nur geringe strahlenbedingte Frühschäden vorhanden waren. Die Strahlenspätnekrose wurde erstmals von *Scholz und Mitarbeitern* beschrieben. Sie soll sich nach 3 bis 6 Monaten ausbilden, kommt aber nicht zum Stillstand, sondern ist «ein über Jahre progressiver und sich ausbreitender Prozeß» *(Zülch).*

Zeman beschrieb die Hauptveränderungen am Mesenchym. Er fand fibrotische Verödungen oder plasmatische Verquellungen der Gefäßwände mit plasmatischen Infiltrationsnekrosen, perivaskulären Hämorrhagien und einer Aufknäuelung der Gefäße. Typisch scheint das Fehlen einer mesenchymalen Reaktion auf die Nekrosen. Die Glia scheint bis zu einem gewissen Maße ihre Proliferationsfähigkeit beizubehalten.

Die Pathogenese solcher Schädigungen ist noch nicht ganz geklärt. Es stehen zwei Auffassungen gegenüber. Einmal wird eine primäre Schädigung des Gefäßbindegewebes vermutet, wie *Scholz*

und *Zeman* annehmen. Andere wie *O'Connell* und *Brunschwig, Davidoff und Mitarbeiter*, glauben, daß der Prozeß vorwiegend die neuroektodermalen Zellen trifft.

2. Die Strahlenwirkung auf die Hirntumoren

Zülch zitiert die Beobachtungen von *Deery*, welcher als direkter Strahleneffekt auf die Gliome ein Anwachsen der Nekrosen, ein Absinken des Zellreichtums und der Zahl der Mitosen fand, neben einer Zunahme der Riesenzellen. *Deery* hielt die Veränderungen des Bindegewebes für sekundär.

Nach *Zülch* scheint ein Hirntumor nur «als Ganzes», das heißt durch massive, gefäßbedingte Nekrose geschädigt zu werden. Eine sichere Wirkung auf die Tumorzellen selbst hat er nur selten gesehen.

Zeman ist der Auffassung, daß die Veränderungen an den bestrahlten Hirntumoren die gleichen wie am gesunden Hirngewebe seien, und als Folge einer primären Schädigung des Gefäßbindegewebes eintreten würden. Zur Unterstützung dieser Auffassung teilt er die Beobachtung mit, wobei die Tumorgefäße sehr viel früher und auch schwerer als die Hirngefäße erkranken sollen. Dadurch ließen sich die oftmals guten Bestrahlungserfolge bei ausgereiften, eigentlich nicht strahlenempfindlichen Gliomen erklären.

Eine andere Auffassung wird von einer Anzahl Autoren, vor allem amerikanische, vertreten *(Dyke* und *Davidoff, Edelman et al., Mungyerova et al.)*. Diese sind der Meinung, daß die Tumorzellen primär geschädigt wurden.

3. Die Strahlenwirkung auf die Oligodendrogliome

Nach *Zülch* stehen die Oligodendrogliome am Ende der Skala der Röntgenempfindlichkeit der Hirntumoren. *Whirter* hat sie als strahlenunempfindliche Tumoren klassifiziert. Andere Autoren, wie *Frazier* und *Alpers*, *Bailey* und *Brunschwig*, *Orley*, *Cocchi*, haben diese Beobachtung bestätigt. Anderseits weisen klinische Beobachtungen auf den relativ günstigen Einfluß der Röntgenbestrahlung

hin. So haben *David und Mitarbeiter* auf die längere postoperative Überlebenszeit nach Röntgentherapie hingewiesen. Es wurde eine postoperative Überlebenszeit von 5,4 Jahren nach Röntgentherapie, anstatt nur 4 Jahre ohne Bestrahlung, registriert. *Ley und seine Mitarbeiter* haben eine noch etwas günstigere Beeinflussung konstatieren können (5 Jahre nach Röntgenbestrahlung gegenüber 2 Jahre und 10 Monate ohne).

Damit ist aber noch nicht gesagt, daß das Tumorwachstum irgendwie beeinträchtigt worden ist. *Zülch* glaubt, daß «bei Durchsicht der Befunde die Frage sich erheben muß, wieweit die sogenannte Besserung bei der Bestrahlung von Hirngeschwülsten überhaupt auf eine Zellschädigung und „Wachstumshemmung" des Blastoms selbst, wieweit aber auf eine „innere Entlastung" durch Verlust von Hirnmasse zurückgeht».

Wenn die Oligodendrogliome nach der Röntgenbestrahlung histologisch untersucht werden, finden sich wenig Reaktionen. Nekroseherde und Fibrosierung sind vorhanden. Die Tumorzellen selbst werden durch die Strahlen nicht sicher geschädigt. Auf das weisen vor allem *Frazier* und *Alpers, Tarlov, Zülch* hin. Dieser letzte Autor hatte die Gelegenheit, in einem Fall eines frontalen Oligodendroglioms, das Gewebe des bei der ersten Operation exstirpierten Tumors mit dem nach 3 und 5 Jahren zu vergleichen, nachdem inzwischen Bestrahlungsserien von etwa 8000 r durchgeführt worden waren. Die Tumorzellen hatten ihr Bild nicht verändert. Daneben war die Beteiligung des Bindegewebes in Form geknäuelter und glomerulusartiger Gefäße auffallend, welche jeweils am Rande von Zerstörungsherden und Cysten lagen. Weitere 2 Jahre später war dieser Befund noch ausgeprägter. Jetzt waren manchmal ganze Gefäßsysteme und -wälle entstanden, von geradezu angiomatösem Bau am Rande der Nekrosen und Cysten. Daneben sah man einzelne Gefäße mit Verbreiterung der Wandung, wie das *Scholz* beschrieben hat.

Auch in einem weiteren Fall des gleichen Autors, bei dem durch konventionelle Bestrahlung eines temporo-medialen Oligodendroglioms eine Zerstörung des gesamten Schläfenlappens eingetreten war, hatten die Tumorzellen ihr Bild nicht wesentlich verändert. Interessant in dieser Hinsicht, und vor allem in bezug auf die eigene Beobachtung, ist die Mitteilung von *Eicke*.

Bei einem Patienten wurde durch Hirnpunktion ein Oligodendrogliom der linken Parieto-occipitalregion diagnostiziert. In der Zeit von 17 Monaten wurden dreimal Bestrahlungsserien durchgeführt, insgesamt erhielt der Kranke eine Dosis von 23 200 r. Autoptisch fand sich später in den medio-basalen Anteilen des linken Parieto-occipitallappens in etwa Kleinapfelgröße eine weißliche derbe Masse. Mikroskopisch war das ganze Gebiet durch kollagenes Bindegewebe und zum Teil auch Gliafasern ersetzt. Die Gefäßwände zeigten keine Veränderungen. In den Randpartien sah man lockere Ansammlungen von Tumorzellen. Solche Elemente glichen denen des Punktatmaterials. Außerdem fand sich im rechten Frontallappen eine totale Marknekrose mit verquollenen Gefäßwänden und Blutungen im normalen Gehirn. Dieser Befund wurde vom Autor als Röntgenspätschaden im Sinne von *Scholz* gedeutet. Die strahlenbedingte Tumorveränderung kann zur Heilung eines Tumors durch Vernarbung führen *(Eicke)*. *Zülch* deutet den Befund als eine primäre akute Nekrose der Rinde, wie sie von *Arnold* und *Bailey* bei der Einzeldosis von 8000 r erzeugt wurde. Er vergleicht die Wirkung mit den Reaktionen energiereicher Röntgenstrahlen auf Affengehirne.

DIE METASTASIERUNG DER OLIGODENDROGLIOME IN DIE LIQUORRÄUME

Die Oligodendrogliome haben eine ausgesprochene Tendenz, in die Leptomeningen zu metastasieren *(Löwenberg* und *Waggoner).* Das Ausmaß einer solchen Metastasierung wird nach *Zülch* nicht einmal vom Medulloblastom übertroffen. *Polmeteer* und *Kernohan* haben in der Periode zwischen 1922 und 1942 in der Mayo Klinik 42 Fälle von «meningeal gliomatosis» gefunden. Unter diesen waren 5 Oligodendrogliome, das heißt 12 Prozent. Die Behauptung von *Blumenfeld* und *Gardner*, daß das Oligodendrogliom in zweiter Linie nach dem Medulloblastom in seiner Tendenz zur Aussaat steht, ist durch diese Untersuchung nicht bestätigt. *Earnest und Mitarbeiter* haben auf 165 Oligodendrogliome in 14 Fällen Liquormetastasen beobachtet (8 Prozent). In ihrer Serie von 74 Oligodendrogliomen haben *Reymond* und *Ringertz* nur in einem einzigen Fall Metastasen bei der Operation gesehen. Die Autoren erkennen selbst die Unsicherheit ihres Falles, dem die histologische Bestätigung fehlt.

Ein solches Phänomen scheint also nicht sehr häufig vorzukommen. *Blumenfeld* und *Gardner* haben als erste versucht, eine umfassende Tabelle aufzustellen, in der nur Fälle aufgenommen wurden, bei denen die Aussaat nicht auf das Operationsgebiet beschränkt war. Sie haben also die Fälle von *Környey* sowie von *Kwan* und *Alpers* eliminiert. Es wurden, zusammen mit einem eigenen Fall, 12 Fälle zusammengestellt. Wir haben diese Tabelle nicht als solche übernommen, sondern folgende Änderungen durchgeführt:

Der Fall von *Cairns* wurde in unserer Tabelle aufgenommen. Es handelt sich um eine echte Metastasierung, und nicht nur um kontinuierliches Wachstum im Bereich der Operationswunde. Der Fall Nr. 11 von *Löwenberg* und *Waggoner* scheint uns auch ein Beispiel einer echten Metastasierung zu sein.

Der Fall 4 von *Greenfield* und *Robertson* ist durch kontinuierliches Wachstum entstanden. Seine histologische Diagnose, sowie die des Falls 5 der gleichen Autoren, ist nach *Zülch* unsicher. Beide Fälle fanden keinen Platz auf unserer Tabelle.

Einer der beiden Fälle von *Zülch* (E 33) wurde in der eigenen Tabelle aufgenommen. Der andere (Nr. 169) wurde wegen fehlenden Angaben nicht aufgenommen.

Es wurde versucht, diese Tabelle bis Ende 1966 zu vervollständigen. Aus der Literatur wurden die Fälle zusammengestellt, welche wegen der Aussaat publiziert wurden. Fälle, wie zum Beispiel der von *Freeman und Feigin*, welcher außerdem keine sichere echte Metastasierung zeigt, wurden nicht berücksichtigt.

Es wurden nur die Beobachtungen miteingerechnet, welche eine echte Metastasierung in die Liquorräume zeigten. Der Primärtumor fand sich im Gehirn. Die Tabelle soll eine Zusammenstellung typischer Fälle von Oligodendrogliomen mit Metastasen in den Liquorräumen vermitteln.

Autoren-nummer		Todesalter und Geschlecht	Gesamtdauer der Erkrankung	Op.	Überlebens-zeit nach der ersten Operation	Röntgen-bestrahlung
Cairns	1.	46½ J. M.	50 Monate	1	42 Monate	keine Angabe
Martin	2.	44 J. M.	12 Monate	1	12 Monate	Radiumimpl.
Greenfield und Robertson	3.	44 J. M.	9 Monate	2	4 Monate	keine
Löwenberg und Waggoner	4.	58 J. M.	6 Monate	1	1 Monat	keine Angabe
	5.	51 J. F.	168 Monate	—	—	keine
	6.	17 J. M.	min. 6 Monate	—	—	keine Angabe
Zülch	7.	33 J. M.	36 Monate	2	30 Monate	keine Angabe
Beck und Russell	8.	36 J. M.	84 Monate	1	12 Monate	stattgefunden
	9.	42 J. M.	19 Monate	1	1 Monat	keine
	10.	6¾ J. F.	10 Monate	1	3 Monate	stattgefunden
	11.	4 J. F.	10 Monate	—	—	stattgefunden
Blumenfeld und Gardner	12.	31 J. M.	168 Monate	2	168 Monate	keine
Polmeteer und Kernohan	13.	37 J. M.				
	14.	32 J. F.			keine Angaben	
	15.					
	16.					
Trowbridge und French	17.	39 J. M.	96 Monate	3	72 Monate	keine Angabe
Berkheiser	18.	14 J. F.	3 Monate	2	einige Woch.	keine
Korein et al.	19.	17 J. M.	120 Monate	1	18 Monate	keine
Strang und Nordenstam	20.	33 J. M.	42 Monate	1	36 Monate	stattgefunden
Best	21.	42 J. F.	min. 18 Mon.	1	15 Monate	keine
	22.	2½ J. M.	einige Woch.	—	—	keine
Eigene Beobachtung	23.	23 J. M.	24 Monate	1	8 Monate	stattgefunden

Sitz des Primärtumors	Sitz der Metastasen	Histologie des Primärtumors bei der Sektion oder bei der Operation	Histologie der Metastasen
re FL	Ventrikelsystem	keine Angaben	keine Angaben
li PL	Ventrikelsystem Knoten i. Kopfh.	anaplastisches Zellbild Op. präp. id. Sekt. präp.	id. Primärtumor
re FL	Ventrikelsystem	anaplastisches Zellbild Op. präp. id. Sekt. präp.	id. Primärtumor
re FL	Leptomeningen	unauffälliges Zellbild	keine Angaben
Septum pellucidum	Ventrikelsystem Leptomeningen	keine Angaben	keine Angaben
Septum pellucidum?	Ventrikelsystem	keine Angaben	keine Angaben
PL	Ventrikelsystem Leptomeningen	Sekt. präp. unauff. Bild Op. präp. anaplast. Bild	id. Sekt. präp.
li Seitenventrikel	Ventrikelsystem Leptomeningen	anaplastisches Zellbild	unauffälliges Zellbild
Tuber cinereum	Ventrikelsystem Leptomeningen	unauffälliges Zellbild	anaplastisches Zellbild
re FL	Ventrikelsystem Leptomeningen	anaplastisches Zellbild Op. präp. id. Sekt. präp.	id. Primärtumor
Chiasma opt.	Leptomeningen	unauffälliges Zellbild	id. Primärtumor
Hypothalamus	Ventrikelsystem Leptomeningen	1. Op. präp. kein sich. TU 2. Op. präp. unauff. Zellb.	id. Primärtumor
re TL	keine Angaben	unauffälliges Zellbild	keine Angaben
Pons, Medulla oblongata	keine Angaben	unauffälliges Zellbild	keine Angaben
GH-hemisph.	keine Angaben	anaplastisches Zellbild	keine Angaben
GH-hemisph.	keine Angaben	anaplastisches Zellbild	keine Angaben
re TPL	Ventrikelsystem Leptomeningen	Sekt. präp. anaplast. Bild Op. präp. unauff. Zellbild	id. Sektionspräp.
li FL	Leptomeningen	unauffälliges Zellbild Op. präp. id. Sekt. präp.	id. Primärtumor
re TL (heterot. Glianetz?)	Leptomeningen	anaplastisches Zellbild	id. Primärtumor
re FL	Rückenmarktumor	—	anaplastisches Bild
re PL	Ventrikelsystem Leptomeningen	unauffälliges Zellbild	anaplastisches Bild
Thalamus bds.	Ventrikelsystem Leptomeningen	unauffälliges Zellbild	id. Primärtumor
re Stammggl.	Ventrikelsystem Leptomeningen	unauffälliges Zellbild	id. Primärtumor

Kommentare zur Tabelle

Diese 23 Angaben über metastasierende Oligodendrogliome stellen keine statistische Zusammenstellung aller Oligodendrogliome mit Liquormetastasen dar. Sie ermöglichen jedoch einige interessante und charakteristische Beobachtungen näher zu betrachten.

Das *Todesalter* ist in 21 Fällen bekannt. Der Durchschnittswert ist 31 Jahre, das heißt durchaus im Bereich der Angaben der Literatur (30 bis 45 Jahre, wobei aber häufig das Alter bei Spitaleinweisung angegeben ist). Auffallend ist, daß 7 Patienten (ein Drittel der Fälle) in den ersten 25 Jahren ad exitum gekommen sind, was eine besondere Prädisposition der Metastasierung im jugendlichen Alter zeigt.

15 Männern stehen 6 Frauen gegenüber. Es sind also 2,5mal mehr Männer als Frauen betroffen. Auf diese Tatsache hat besonders *Zülch* beim Oligodendrogliom hingewiesen.

Die *Gesamtdauer der Erkrankung* variiert zwischen einigen Wochen und 14 Jahren! Der Durchschnitt, sofern errechnet werden kann, beträgt 46 Monate, das heißt ungefähr 4 Jahre. Diese Dauer scheint jedoch zu kurz, da bei 2 Fällen sie erst vom Moment der Spitaleinweisung gezählt wurde. Es ist interessant, die Angaben der Literatur in Erinnerung zu rufen.

Autor	preoperative Dauer der Symptome	postoperative Überlebenszeit	Zahl der Fälle
Earnest et al.	43,5 Monate	48 Monate	165
Reymond und *Ringertz*	53 Monate (Hemisphärenlokalisation) 21 Monate (intraventr. Lokalisation)	63 Monate	74
Davis et al.	72 Monate	49,7 Monate	24
Horrax u. *Wu*	28.6 Monate	87 Monate	26
Paillas et al.	46 Monate	45 Monate	34

In 15 Fällen wurde ein- oder mehrmals *operiert*. Bei 4 dieser Patienten wurde postoperativ eine Röntgenbestrahlung, bei einem weiteren Patienten eine Radiumimplantation vorgenommen.

Der Durchschnitt der postoperativen Überlebenszeit beträgt 28 Monate, und variiert zwischen 1 Monat und 14 Jahren.

In 4 Fällen wurde keine Operation durchgeführt, jedoch in einem dieser Fälle eine Röntgenbestrahlung vorgenommen. Die Überlebenszeit variiert zwischen einigen Wochen (kürzester Fall) und 14 Jahren (längster Fall).

Einen Einfluß der Operation auf die Überlebenszeit läßt sich nicht feststellen.

In 6 Fällen wurde eine *Röntgenbestrahlung* vorgenommen, und zwar viermal postoperativ, einmal präoperativ, und einmal als alleinige therapeutische Maßnahme. Die Überlebenszeit dieser Fälle variiert zwischen 3 Monaten und 3 Jahren, der Durchschnitt also etwa $1^1/_2$ Jahre.

Bei den 10 Fällen, wo nur operiert wurde und nicht nachbestrahlt, findet man einen Mittelwert der Überlebenszeit von 3 Jahren.

In der Serie von 23 Tumoren finden wir 13 Tumoren, welche in den Großhirnhemisphären *lokalisiert* sind. In dieser Zahl sind 6 im Frontallappen entstanden, was den gewöhnlichen Angaben über die Oligodendrogliome entspricht.

Fünf Tumoren befinden sich im Bereich der Ventrikel, zwei sind sogenannte Stammganglien-Oligodendrogliome, einmal entspringt der Tumor wahrscheinlich aus dem Chiasma opticum, ein anderes Mal aus der Medulla. Zusammen sind es also 9 Tumoren, die man nach *Martin* als «Mittellinien-Oligodendrogliome» einordnen kann. Die Häufung von «ventrikelnahen Tumoren» erklärt wohl auch die Tendenz zur Metastasierung.

Bei den 9 «Mittellinien-Oligodendrogliomen» waren in 6 Fällen Ventrikel- und Leptomeningenmetastasen vorhanden, in einem Fall nur Ependymmetastasen, in einem weiteren, der Fall eines Chiasmatumors, waren keine Metastasen auf dem Ependym zu sehen. Der Tumor hatte wohl keine Verbindung mit den Ventrikeln.

Bei den 13 Tumoren der Großhirnhemisphären fanden sich Metastasen in 7 Fällen in der Leptomeninx. In zwei dieser Fälle war die Dura auch mitbeteiligt. Einmal war eine Metastase in der Leptomeninx des Rückenmarkes. Sie wurde wegen Kompressionserscheinungen operativ angegangen. Da keine Sektion vorliegt, ist es nicht möglich, zu sagen, ob auch Metastasen in der Leptomeninx des Großhirns vorhanden waren. In 7 Fällen aber fand man Ven-

trikelmetastasen, in 4 Fällen zusammen mit Metastasen der Leptomeninx.

In 3 Fällen waren nur Ependymmetastasen vorhanden. Es ist möglich, daß die Leptomeninx mikroskopisch nicht untersucht wurde. In 2 Fällen hat die Operation einen direkten Zugang zu den Ventrikeln geschaffen, im dritten Fall hat sich der Tumor selbst bis an die Ventrikelwand entwickelt.

In den anderen 4 Fällen, wo zusammen mit Ependym- auch Leptomeningenmetastasen vorhanden waren, scheint die Operation gleichfalls eine Rolle gespielt zu haben, vor allem in den Fällen 10 und 21, wo eine Eröffnung der Ventrikel bei der Operation wahrscheinlich war. In den anderen 2 Fällen (Nr. 7 und 17) fand man bei der Sektion eine besonders massive Aussaat in allen Liquorräumen. Es ist auch dort schwierig, zu sagen, welche Rolle der Operation zukommt. Alle diese Fälle sind wohl durch therapeutische Maßnahmen zu erklären.

Shenkin und Mitarbeiter, sowie *Reymond* und *Ringertz*, haben in ihren Serien von Oligodendrogliomen die Tatsache unterstrichen, daß die intraventrikulären Formen eine kürzere Dauer der Krankheit, das heißt vor allem eine kurze preoperative Dauer, aufweisen. Bei den Fällen, welche hier aufgezählt wurden, ist jedoch das Gegenteil gefunden worden.

Bei den 5 intraventrikulären Tumoren haben wir die 2 längsten Krankheitsdauer, und eine mittlere Dauer der Erkrankung von mehr als 7 Jahre! Bei den Großhirnhemisphärentumoren allein betrug sie 28 Monate, für die gesamte Serie 46 Monate. Die intraventrikulären Oligodendrogliome scheinen nicht unbedingt bei Jugendlichen vorzukommen, und auch nicht unbedingt eine schlechte Prognose zu haben, wie das aus den Angaben der Literatur zu entnehmen ist.

In bezug auf die *histologische Struktur* findet man in 10 Fällen die «gewöhnliche» Struktur des Oligodendroglioms, in weiteren 10 Fällen wurden sogenannte Malignitätszeichen nachgewiesen. Es scheint kein Zusammenhang vorzuliegen zwischen der histologischen Struktur des Oligodendroglioms und seiner Tendenz zur Aussaat.

Es scheint, daß im Fall 17 die Operation einen wachstumsfördernden Einfluß gehabt hat. Die Röntgenbestrahlung wurde nie beschul-

digt, einen nennenswerten Einfluß auf die histologische Struktur gehabt zu haben. Leider fehlen jedoch genaue Kontrollen in dieser Richtung.

In 11 Fällen waren die Metastasen gleicher Struktur wie der Primärtumor. Bei 3 Patienten waren die Metastasen entdifferenzierter, in einem Fall hingegen ausgereifter wie der Primärtumor.

Zusammenfassend kann man folgendes feststellen:

1. Häufung der Fälle unter 25 Jahren
2. deutliches Überwiegen der Männer
3. kürzere Gesamtdauer der Erkrankung, und zwar vor allem auf Kosten der postoperativen Überlebenszeit
4. häufige Lokalisation in Ventrikelnähe
5. kein Zusammenhang zwischen Sitz des Primärtumors und Dauer der Krankheit, sowie zwischen histologischer Struktur und Dauer der Krankheit
6. ein wachstumsfördernder Einfluß der Operation oder der Röntgenbestrahlung wurde nicht vermerkt
7. das histologische Bild des Primärtumors und das der Metastasen ist meistens übereinstimmend.

DIE METASTASIERUNG DER GLIOBLASTOME

1. Liquormetastasen

Die meisten Autoren erklären die Metastasen in der Weise, daß Tumorzellen mit dem Liquor transportiert und auf die Leptomeninx «geimpft» werden.

Damit es zur Abschilferung von Tumorzellen kommt, muß der Tumor in Kontakt mit dem Liquor sein. Er muß also am Ventrikelsystem oder am Subarachnoidalraum angrenzen, oder die Virchow-Robin'schen Räume infiltrieren, die in direktem Zusammenhang mit dem Liquor stehen.

2. Die maligne Entartung heterotopischer Glianetze

Eine andere Möglichkeit der Entstehung von Ablegern ist die maligne Entartung heterotopischer Glianetze. Dieses Ereignis ist aber selten, und die Anwesenheit heterotopischer Glianetze ist umstritten. Die Bedeutung eines Traumas oder einer Bestrahlung für die maligne Entartung heterotopischer Zellen muß in Betracht gezogen werden.

3. Die Beeinflussung der Metastasierung

Die Mehrzahl der Autoren nehmen an, daß äußere Faktoren in der Metastasierung der Gliome eine Rolle spielen. Es stellen sich folgende Fragen:

a) welche Faktoren bringen den Tumor in Kontakt mit dem Liquor?
b) welche Faktoren führen zur Abschilferung von Tumorzellen?
c) welche Faktoren ermöglichen die «Verimpfung» der Tumorzellen?

a) Welche Faktoren bringen den Tumor in Kontakt mit dem Liquor?

Die Oligodendrogliome haben meist einen direkten Kontakt mit dem Liquor. Die lokale Infiltration der Leptomeningen bei Oligoden-

drogliomen der Großhirnhemisphären ist häufig. Dagegen aber ist die Seltenheit echter Metastasen auffallend.

Das Ependym oder die Pia können eine Grenze für die weitere Ausbreitung bilden. Diese Grenzen können bei der Operation und bei der Bestrahlung geschädigt werden. Therapeutische oder diagnostische Maßnahmen könnten dadurch Schrankenfunktionen schädigen.

Das Übergreifen eines Hirntumors auf die Umgebung wurde auch durch Wachstumsbeschleunigung und Entdifferenzierung des Tumors erklärt. Daß eine Operation oder eine Bestrahlung zur Verwilderung eines Glioms beitragen können, ist anzunehmen. Die Diskussion darüber ist noch nicht abgeschlossen *(Walter* und *Müller, Zülch, Bingas* und *Schulze, Arendt, Siedschlag* und *Wendt, Müller).*

Die Wirkung der Röntgenstrahlen auf die Metastasierung in die Liquorräume ist von *Mittelbach, Tarlov, Perese und Mitarbeitern, Moore* und *Eisinger* vermutet worden. *Tarlov* fand bei einem 21jährigen Mann ein Astrocytom des rechten Frontallappens, das operiert und anschließend intensiv bestrahlt wurde. Bei der Autopsie, neun Monate später, wurde eine diffuse Ausbreitung des Tumors im ganzen Gehirn festgestellt. Tumorzellen wurden auch im Subarachnoidalraum nachgewiesen. Außerdem wurde ein Tumorknötchen im Spinalkanal entdeckt. Der Autor kam zum Schluß, daß die Röntgenbestrahlung einen wachstumsfördernden Einfluß gehabt haben soll. Auch bei einem Ependymom hat dieser Autor einen Einfluß der Bestrahlung angenommen. Es wurde in diesem Fall eine spinale Metastase nach der Bestrahlung gefunden, zusammen mit den histologischen Anzeichen erhöhter Malignität.

Um die Frage einer Beeinflussung des Tumorwachstums durch Röntgenstrahlen zu klären, seien die Untersuchungen von *Netsky und seinen Mitarbeitern* kurz erwähnt. *Netsky et al.* haben durch carcinogene Substanzen erzeugte Hirntumoren der Maus (Ependymoblastome) subkutan transplantiert und mit einer einzigen Dosis Röntgenstrahlen behandelt.

Histologisch fiel nach der Bestrahlung das Vorhandensein mehrkerniger Riesenzellen und der Verlust der ursprünglichen Tumorstruktur auf. Das biologische Verhalten dieser Tumoren wurde auch untersucht. Wurde eine Dosis von 3000 oder 5000 r appliziert, so wurden die Tumoren zuerst kleiner, um dann, nach einem

Intervall von Tagen bis Wochen, plötzlich wieder sehr rasch zu wachsen. Dieses Verhalten wurde so erklärt, daß Tumorzellen außerhalb der Bestrahlungszone den Ursprung des neuen Wachstums darstellen. Eine wachstumsfördernde Substanz entstehe aus den bestrahlten Zellen, die auf die nicht bestrahlten Zellen einwirke und diese zum schnellen Wachstum veranlassen würde. Ähnliche Beobachtungen liegen von *Dustin* vor.

Die Operation und die Bestrahlung können die Metastasierung fördern, indem sie entweder einen direkten Zugang zu den Liquorräumen schaffen, oder, indem sie das biologische Verhalten und den Gewebscharakter des Tumors verändern.

b) Welche Faktoren führen zur Abschilferung von Tumorzellen?

Tumorzellen sind häufig im Liquor nachgewiesen worden, bei Anwesenheit eines primären Gehirntumors. *Wieczorek* und *Greger* fanden sichere Tumorzellen in 16 Prozent der Kranken mit Gehirntumoren. Bei 16 Oligodendrogliomen waren nur einmal «unsichere» Tumorzellen im Liquor.

Polmeteer und *Kernohan* haben vier Faktoren genannt, die zur Abschilferung von Tumorzellen führen können:

1. die Zirkulation des Liquors
2. die Veränderungen der Liquordynamik (Druckschwankungen)
3. das Schwergewicht (erklärt auch die Lokalisation der Metastasen)
4. das direkte Trauma.

Die Bedeutung des direkten Traumas, das heißt einer Operation, oder einer Ventrikulographie, wurde von *Müller*, *Shenkin*, *Mastragostino*, *Elvidge et al.*, *Russell* und *Rubinstein*, *Beck* und *Russell*, *Best*, *Zülch* hervorgehoben.

Bodechtel und *Schüler* haben als weiteren Faktor das Schädeltrauma erwähnt.

In der Darstellung dieses Problems haben *Russell* und *Rubinstein* auf die Bedeutung der Konsistenz des Tumorgewebes aufmerksam gemacht. Ein leicht zerfallendes Gewebe sei viel wesentlicher als die Anwesenheit von Malignitätszeichen.

Die derbe Konsistenz der meisten Oligodendrogliome könnte für die relative Seltenheit der Liquormetastasen verantwortlich sein.

c) Welche Faktoren ermöglichen die Ansiedlung der Tumorzellen?

Freie Tumorzellen zirkulieren im Liquor bei Anwesenheit eines Gehirntumors. Unter welcher Voraussetzung können sie sich auf dem Ependym oder auf der Pia entwickeln?

Russell und *Rubinstein* schreiben, daß die intakte Oberfläche des Ependyms die Haftung der Tumorzellen nicht erleichtere. Das Vorhandensein eines Hydrocephalus internus würde durch Stagnation des Liquors und Schädigung des Ependyms eine Begünstigung der Implantation darstellen. Diese Ansicht war schon von *Bodechtel* und *Schüler* vertreten worden. Einige Autoren haben die Implantationstheorie abgelehnt. *Hasenjäger* nahm an, daß eine blastomwachstum-anregende Substanz in den Liquor gelange, welche die ortsansässigen Zellen der Ventrikelwandung zur Tumorbildung veranlasse. Sie hatte nämlich den Mangel eines Ependymbelages schon an ganz kleinen Tumorknötchen konstatiert. Dieser Mangel könnte daran denken lassen, daß vielleicht eine lokale Schädigung der schützenden Decke vorausgegangen wäre. Diese Theorie der Umwandlung normaler Zellen durch eine «Substanz» wird auch von *Jellinek* erwähnt. Zum Beweis hebt er hervor, daß die meisten Fälle von Metastasierung bei Jugendlichen auftreten, in einem Alter, in welchem die Zellen noch pluripotent sind. Eine gewisse Häufung der Fälle unter 25 Jahren wurde in der Tabelle festgehalten.

Immunologische Gesichtspunkte für die Erklärung des Impfmechanismus der Tumorzellen wurden von *Moor* und *Eisinger* zur Hilfe genommen. Sie haben vier Fälle von Glioblastoma multiforme mit diffuser Aussaat in die Liquorräume beschrieben. Bei drei dieser Fälle wurde der Tumor operiert und nachbestrahlt.

Die amerikanischen Autoren nehmen an, unter Benützung der Theorie von *Green* über die Pathogenese des Krebses, daß durch die Einwirkung von einem Carcinogen das gewebsspezifische Antigen in ein Autoantigen verwandelt würde, welches für die Entwicklung einer lokalen Immunreaktion verantwortlich wäre. Dieser Vorgang könnte die Implantation von Zellen, welche im Liquor vorkommen, erklären.

Physikalische Faktoren, wie Operation und Röntgenbestrahlung, können die Antigenschaften modifizieren. Bei gewissen Individuen

wäre die Immunität dermaßen ungenügend, daß das Trauma der Operation ausreichen würde, um eine Aussaat von Tumorzellen und ihre Implantation zu ermöglichen.

Die Wirkung der Röntgenstrahlen wird so erklärt, daß sie die immunologischen Eigenschaften des die Tumorzellen empfangenden Gewebes oder die für die Tumorabwehr verantwortlichen Zellen zeitweilig zerstören.

Moore und *Eisinger* schreiben, daß «die Metastasen durch einen lokalen Verlust der Immunität des morphologisch intakten Ependyms oder der Pia entstehen würden. Dieser Verlust kann durch genetische, biochemische, traumatische, aktinische, virale oder immunologische Einflüsse verursacht werden.»

Die Frage ist noch ungeklärt, ob in den Liquor gelangte Tumorzellen sich ohne weiteres auf der Pia entwickeln können, oder ob immunologische Faktoren für die Implantation verantwortlich zu machen sind. Die Entstehung der Metastasen bei Glioblastomen hängt ab von dem Kontakt der Tumorzellen mit dem Liquor. Entweder spontan, oder durch Einwirkung der Operation oder der Bestrahlung, kann ein Einbruch in die Liquorräume zustande kommen. Die Abschilferung der Tumorzellen kann durch zahlreiche Faktoren befördert werden. Metastasen, sei es durch Implantation, sei es durch Einwirkung eines Stoffes, entwickeln sich in den Hirnhäuten. Daß für diese Entwicklung mechanische Läsionen, immunologische Reaktionen oder andere Prozesse verantwortlich sind, bleibt ungeklärt.

ZUSAMMENFASSUNG

In der eigenen Beobachtung wurde ein Hirntumor klinisch, insbesondere röntgenologisch diagnostiziert und ziemlich genau lokalisiert. Probepunktionen aus diesem Gebiet ergaben allerdings kein Tumorgewebe. Es bestand die Möglichkeit, daß nicht die richtige Stelle bei der Punktion getroffen wurde. Der Tumor kann unter Umständen zu dieser Zeit auch noch klein gewesen sein.

Die Bestrahlung muß man auf Grund der histologischen Untersuchung des Gehirnes als eine intensive bezeichnen. Es sind ausgedehnte Gewebsnekrosen mit Abbaureaktionen und umschriebene Riesenzellbildungen entstanden, die als Fremdkörperreaktionen zu bezeichnen sind. Nach der Bestrahlung scheint sich dann eine besondere Ausbreitung des Tumors ergeben zu haben. Die Ventriculographie hat ursprünglich keine Unregelmäßigkeiten im Aufbau der Gehirnkammern ergeben.

Die sehr intensive Ausbreitung des Oligodendroglioms in den Hirnkammern mit Auskleidung sämtlicher Ventrikelräume durch einen unregelmäßig knotigen Tumor bei gleichzeitiger Infiltration der Leptomeninx, muß als sehr ungewöhnlich bezeichnet werden. Es war ursprünglich bei der Sektion makroskopisch der Verdacht geäußert worden, daß es sich hier um eine parasitäre Infektion handeln könne. Das Bild bei der Autopsie entsprach eigentlich dem einer Torulopsisinfektion. Es wurde bei der Sektion primär nicht an Tumor, sondern an eine besondere Pilzinfektion gedacht, besonders, da die Tumordiagnose nie bioptisch sichergestellt werden konnte. Es hat sich jedoch histologisch gezeigt, daß überall in den Ependymknötchen und in der Leptomeninx der gleiche Tumor vorliegt, der als *Oligodendrogliom* zu bezeichnen ist.

Es ist anzunehmen, daß infolge der Röntgenbestrahlung, welche unter Umständen schwere Gefäßschädigungen zur Folge haben kann und auch die Schrankenfunktionen aufheben kann, ein Weg geschaffen wurde, so daß sich der Tumor in den Gehirnkammern

gleichmäßig ausbreiten und auch auf die Leptomeninx übertreten konnte. Auch die Operation kann zur Ausbreitung des Tumors mitgeholfen haben, wahrscheinlich in noch stärkerem Maße als die Bestrahlung. Da der Seitenventrikel geöffnet wurde, ist ein direkter Kontakt zwischen dem Tumor und dem Liquor hergestellt worden, so daß eine Aussaat in die Liquorräume möglich wurde.

Abbildung 1

Große Metastase des Oligodendroglioms im Seitenventrikel.
SN 1162/66 Vergr. 1:44

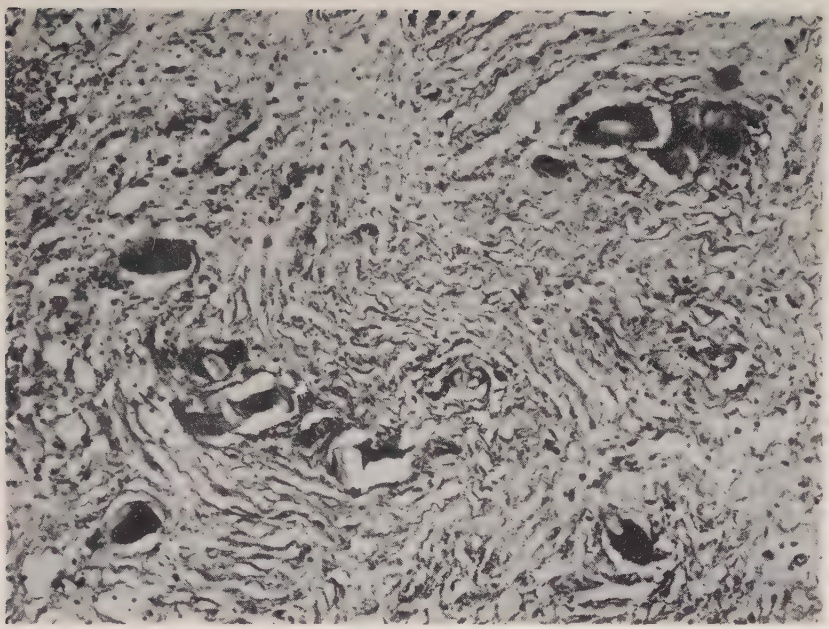

Abbildung 2

Fremdkörpergranulationsgewebe im Bereich des Primärtumors. Status nach Bestrahlung. SN 1162/66 Vergr. 1:120

LITERATUR

Arendt A.: Zur Frage der geweblichen Entdifferenzierung beim Oligodendrogliom. Psychiat. et Neurol. (Basel) 134: 246, 1957.

Arendt, A.: Die gewebliche Entdifferenzierung der Gliome. Oncologia (Basel) 17: 16, 1964.

Arnold A., P. Bailey, R. A. Harvey, L. L. Haas and *J. S. Laughlin:* Changes in the central nervous system following irradation with 23-mev. X-rays from the betatron. Radiology 62: 37, 1954, cit. *Schümmelfeder N.*

Bailey P. and *A. Brunschwig:* Erfahrungen mit der Röntgenbehandlung der Hirngliome. Z. ges. Neurol. Psychiat. 161: 214, 1938.

Bailey P. and P. C. Bucy: Oligodendrogliomas of the brain. J. Path. Bact. 32: 735, 1929, cit. *Blumenfeld C. M.* and *W. J. Gardner.*

Bailey P. and H. Cushing: Tumors of the glioma group (Philadelphia 1926), cit. *Henschen F.*

Beck D. J. K. and *D. S. Russell:* Oligodendrogliomatosis of the cerebrospinal pathway. Brain 165: 352, 1942.

Berkheiser S. W.: Oligodendrogliomas in the young-age group. J. Neurosurg. 13: 170, 1956.

Best P. V.: Intracranial oligodendrogliomatosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 26: 249, 1963.

Bingas B. und *A. Schulze:* Das Problem der malignen Entartung des Astrocytoms nach Operation und Bestrahlung. Arch. Psychiat. Nervenkr. 205: 600, 1964.

Blumenfeld C. M. and *W. J. Gardner:* Disseminated oligodendroglioma. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) 54: 274, 1945.

Bodechtel G. und *K. Schüler:* Zur Klinik und Pathologie der Liquormetastasen. Z. Nervenheilk. 142: 85, 1937.

Cairns H.: A study of intracranial surgery. Spec. Rep. Ser. med. Res. Coun. (Lond.) 125: 15, 1929, cit. *Beck D. J. K.* and *D. S. Russell.*

Cocchi U.: Die Wirkung der Strahlentherapie auf Hirngeschwülste vom klinischen Standpunkt aus gesehen. Dtsch. med. Wschr. 84: 1333, 1959.

David M., J.-P. Constans et J. Tuset: Considérations à propos d'une série de 25 oligodendrogliomes. Neuro-chirurgie 4: 161, 1958.

Davidoff L. M., C. G. Dyke, E. A. Elsberg and *I M. Tarlov:* Effects of radiation applied directly to the brain and spinal cord. Radiology 31: 451, 1938, cit. *Schümmelfeder N.*

Davis L., J. Martin, F. Padberg and *R. K. Anderson:* A study of 182 patients with verified astrocytomas, astroblastomas and oligodendrogliomas of the brain. J. Neurosurg. 7: 299, 1950.

Deery E. M.: Remarks on the effects of roentgen-therapy upon the gliomas. Bull. neurol. Inst. N. Y. 6: 572, 1936, cit. *Zülch K. J.:* Biologie und Pathologie der Hirngeschwülste in *Olivecrona* und *Tönnis* Handbuch der Neurochirurgie, Vol. III (Berlin/Göttingen/Heidelberg 1956).

Dickson W. E. C.: Oligodendroglioma of floor of 3. ventricle. Brain 49: 578, 1926.

Dustin A. P.: Les radiations à faibles doses ont-elles des propriétés excitatrices de la divison cellulaire? Cancer (Brux.) 7: 257, 1930.

Dyke C. G. and *L. M. Davidoff:* Roentgen-treatment of diseases of nervous system (Philadelphia 1942), cit. *Edelman F. L. et al.*

Earnest F., J. W. Kernohan and *W. Craig:* Oligodendrogliomas. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) 63: 964, 1950.

Edelman F. L., F. Allen, L. C. Scheinberg, J. C. Evans and *L. M. Davidoff:* Effect of irradiation on the growth of intracerebral gliomas in mice. J. Neuropath. exp. Neurol. 23: 1, 1964.

Eicke W. J.: Bindegewebige Substitution eines Oligodendroglioms nach Röntgenbestrahlung. Dtsch. Z. Nervenhlk. 169: 273, 1952.

Elvidge A., W. Penfield and *W. Cone:* The gliomas of the central nervous system. Ass. Res. nerv. Dis. Proc. 16: 107, 1937.

Frazier C. H. and *B. J. Alpers:* The effect of irradiation on the gliomas. Ass. Res. nerv. Dis. Proc. 16: 68, 1937.

Freeman L. and I. Feigin: Oligodendroglioma with 35-year survival. J. Neurosurg. 20: 363, 1963.

Green H. N.: Immunological aspects of cancer, in *Raven R. W.:* Cancer, Vol. III, pp. 1—41 (London 1958).

Greenfield J. G. and *E. G. Robertson:* Cystic oligodendrogliomas of the cerebral hemispheres and ventricular oligodendrogliomas. Brain 56: 247, 1933.

Hasenjäger T.: Über die Ependymitis blastomatosa bei ventrikelnahen Gliomen. Arch. Psychiat. Nervenkr. 110: 605, 1939.

Henschen F.: Tumoren des Zentralnervensystems und seiner Hüllen, in *Henke, Lubarsch* und *Rössle* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Vol. XIII/3: 413 (Berlin/Göttingen/Heidelberg 1955).

Horrax G. and W. Q. Wu: Postoperative survival of patients with intracranial oligodendroglioma with special reference to radical tumor removal. J. Neurosurg. 8: 473, 1951.

Jellinek H., E. Hàrsfalvy, G. Mérei and *P. Ràacz:* The diffuse meningeal spread of gliomas. Acta morph. Acad. Sci. hung. 6: 1, 1955.

Korein J., I. Fegin and *M. F. Shapiro:* Oligodendrogliomatosis with intracranial hypertension. Neurology (Minneap.) 7: 589, 1957.

Környey S.: Über die diagnostische Bedeutung röntgenologisch darstellbarer Kalkherde in den Großhirnhemisphären von Erwachsenen nebst Bemerkungen zur Klinik und Pathologie des Oligodendroglioms. Zbl. Neurochir. 2: 224, 1937.

Kwan S. T. and *B. J. Alpers:* The oligodendrogliomas. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) 26: 279, 1931.

Ley A., A. Ley, J. M. Guitart and *C. Oliveras:* Surgical management of intracranial gliomas. J. Neurosurg. 19: 365, 1962.

Löwenberg K. and *R. W. Waggoner:* Gross pathology of the oligodendrogliomas. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) 42: 842, 1939.

Martin J. P.: Two cases of oligodendroglioma. Brain 54: 330, 1931.

Mastragostino S.: Entità e limiti del problema delle metastasi da tumori endocranici. Riv. Pat. nerv. ment. 73: 267, 1952.

McKissock W. and *K. W. E. Paine:* Primary tumours of the thalamus. Brain 81: 41, 1958, cit. *Tovi D. et al.*

Mittelbach M.: Über Gliome mit Metastasen. Beitr. path. Anat. 95: 538, 1935.

Moore M. T. and G. Eisinger: Extra primary seeding of glioblastoma multiforme in the subarachnoid space and ependyma. Neurology (Minneap.) 13: 855, 1963.

Müller W.: Änderung des Gewebscharakters nicht radikal operierter Gliome. Z. ges. Neurol. Psychiat. 148: 469, 1933.

Müller W.: Ungewöhnlicher Fall eines Ependymoma cerebri. Zbl. Neurochir. 5: 199, 1940.

Mungyerovà G., I. Kuzma and *K. Jacz:* The effect of ionizing radiation on the biological activity of gliomas. Neoplasma (Bratisl.) 12: 285, 1965.

Netsky M. G., J. Shapiro, M. Hoffman, B. Corsentino, J. R. Freid and *H. M. Zimmerman:* The effect of single doses of roentgen radiation on experimentally induced gliomas. Amer. J. Roentgenol. 76: 351, 1956.

O'Connel J. E. A., and *A. Brunschwig:* Observations on the roentgen treatment of intracranial gliomata with especial reference to the effects of irradiation upon the surrounding brain. Brain 60: 230, 1937.

Orley A.: Radiotherapy of intracranial tumors. Proc. roy. Soc. Med. 32: 1137, 1939.

Paillas J. E., A. Combalbert, M. Berard-Badier, J. Bille et *R. Frank:* Etude sur l'évolution des oligodendrogliomes de l'encéphale. Acta neurol. belg. 64: 537, 1964.

Perese D. M., A. Slepian and *G. Nigogosyan:* Postoperative dissemination of astrocytoma of the spinal cord along the ventricles of the brain. J. Neurosurg. 16: 114, 1959.

Podgornaya A. Y.: Clinical features of brain tumour involving subcortical ganglia. Vopr. Neirokhir. 4: 38, 1961, cit. Excerpta med. (Amst.), Sect. VIII/1, 16: 34, 1963.

Polmeteer F. E. and *J. W. Kernohan:* Meningeal gliomatosis. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) 57: 593, 1947.

Reymond A. et *N. Ringertz:* L'oligodendrogliome. Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. 65: 221, 1950.

Russell D. S. and *L. J. Rubinstein:* Pathology of tumours o fthe nervous system (London 1959).

Scholz W.: Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung von Röntgenstrahlen. Z. ges. Neurol. Psychiat. 150: 765, 1934, cit. *Schümmelfeder N.*

Schümmelfeder N.: Die experimentelle Strahlenschädigung des Zentralnervensystems. Ergebn. allg. Path. path. Anat. 42: 34, 1962.

Siedschlag W.-D. und *F. Wendt:* Zur Frage der Entartung von Gliomen nach Röntgenbestrahlung. Zbl. Neurochir. 26: 323, 1965.

Shenkin H. A.: The effect of roentgen-ray therapy on oligodendrogliomas of the brain. J. Neurosurg. 22: 57, 1965.

Shenkin H. A., F. C. Grant and *J. H. Drew:* Postoperative period of survival of patients with oligodendroglioma of the brain. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) 58: 710, 1947.

Strang R. R. and *H. Nordenstam:* Intracerebral oligodendroglioma with metastatic involvement of the cauda equina. J. Neurosurg. 18: 683, 1961.

Tarlov I. M.: Effect of roentgenotherapy on gliomas. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) 38: 513, 1937.

Tovi D., G. Schisano and *B. Liljequist:* Primary tumours of the region of the thalamus. J. Neurosurg. 18: 730, 1961.

Trowbridge W. V. and *J. D. French:* Disseminated oligodendroglioma. J. Neurosurg. 9: 643, 1952.

Walter W. und *W. Müller:* Histologische Veränderungen an röntgenbestrahlten Gliomen. Zbl. Neurochir. 19: 79, 1959.

Whirter: cit. *Zülch K. J.:* Biologie und Pathologie der Hirngeschwülste in *Olivecrona* und *Tönnis* Handbuch der Neurochirurgie, Vol. III, p. 94 (Berlin/Göttingen/Heidelberg 1956).

Wieczorek V. und *J. Greger:* Erfahrungen mit der Liquorzelldiagnostik. Psychiat. et Neurol. (Basel) 150: 42, 1965.

Zeman W.: Veränderungen durch ionisierende Strahlen, in *Henke, Lubarsch* und *Rössle* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Vol. XIII/3, pp. 340—355 (Berlin/Göttingen/Heidelberg 1955).

Zeman W.: Strahlenschäden des Nervensystems. Arch. Psychiat. Nervenkr. 206: 185, 1964.

Zülch K. J.: Das Oligodendrogliom. Z. ges. Neurol. Psychiat. 172: 407, 1941.

Zülch K. J.: Biologie und Pathologie der Hirngeschwülste in *Olivecrona* und *Tönnis* Handbuch der Neurochirurgie, Vol. III (Berlin/Göttingen/Heidelberg 1956).

Zülch K. J.: Über die Strahlensensibilität der Hirngeschwülste und die sog. Strahlenspätnekrose des Hirns. Dtsch. Med. Wschr. 85: 293, 1960.